
上海药物所在抗炎药物靶点的结构和功能研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8571.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院上海药物研究所在抗炎药物靶点的结构和功能研究方面取得新进展——测定了甲酰肽受体FPR2与一种多肽激动剂结合的复合物晶体结构，揭示了该受体与多种配体分子的相互作用机制，为抗炎药物研发提供了重要依据。研究成果于伦敦时间3月5日在国际学术期刊《自然-通讯》（Nature Communications）上发表，通讯作者为研究员吴蓓丽、赵强和许叶春。

甲酰肽在人体内发挥极为重要的生物学功能，介导炎症发生和超氧化物释放等生理活动。甲酰肽作为重要的趋化物，可通过与其受体结合，引起白细胞趋化作用，从而在炎症和组织损伤部位富集发挥生理功能。甲酰肽受体（formyl peptide receptor, FPR）属于G蛋白偶联受体（G-protein-coupled receptor, GPCR）超家族，人体内包含三种甲酰肽受体——FPR1、FPR2和FPR3。其中，FPR2主要分布于人体免疫细胞，调控多种重要生理功能，广泛参与各类炎症疾病的发生和发展，并与阿尔兹海默症、艾滋病和克罗恩病等严重疾病密切相关。与绝大多数GPCR不同，FPR2可识别多种结构迥异的配体，包括甲酰肽、非甲酰肽类多肽、脂、小分子和蛋白质等，产生致炎及抗炎等不同功能，是迄今为止发现的配体识别机制及功能转换最为复杂的GPCR之一。由于FPR2与其配体分子的作用机制不明，靶向该受体的药物开发进展缓慢，尚无药物成功上市。

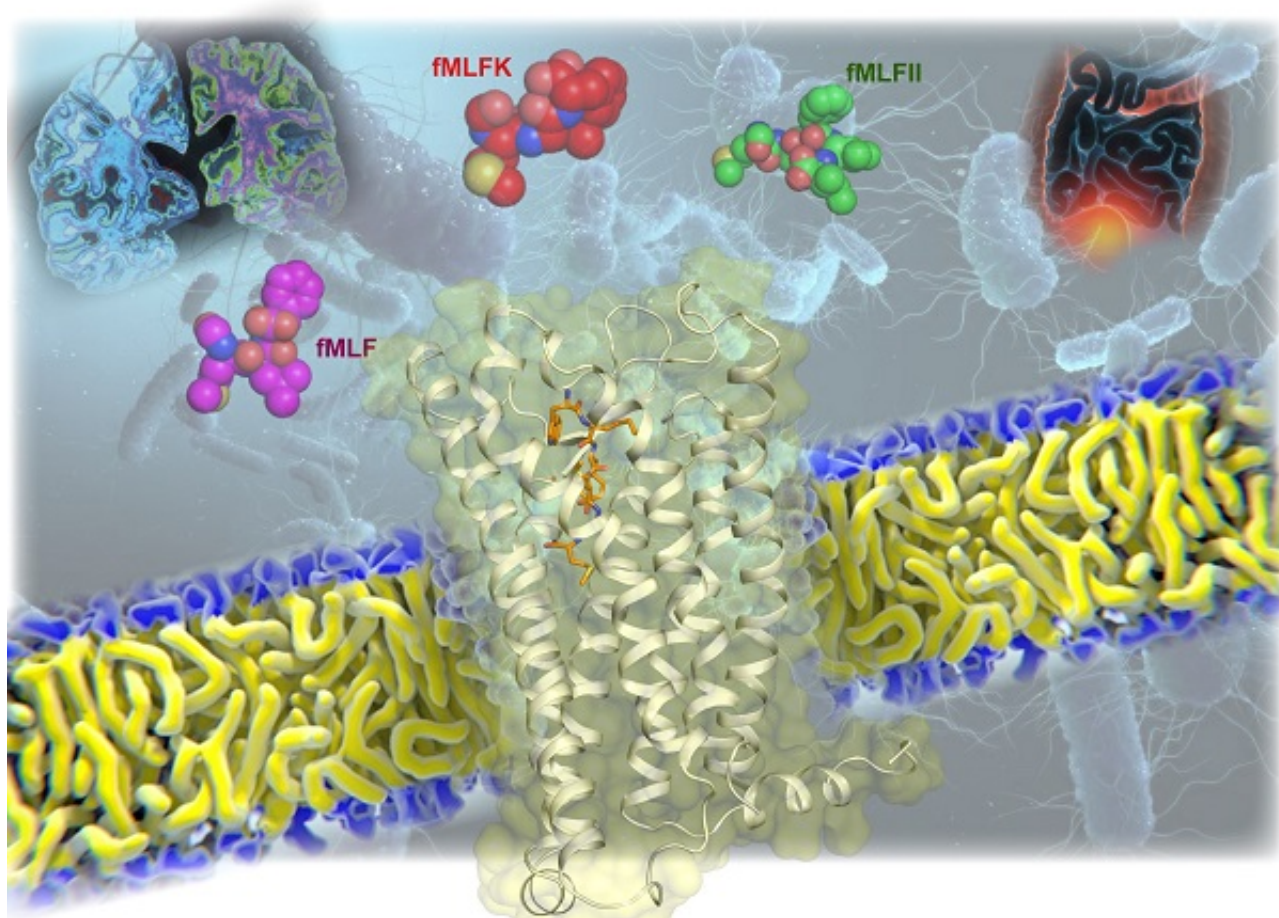
此次，吴蓓丽、赵强和许叶春联合科研团队成功测定了FPR2与一种高特异性多肽激动剂WKYMVm结合的复合物晶体结构。WKYMVm是一种含有六个氨基酸的非甲酰肽类FPR2激动剂，研究表明其对皮肤伤口愈合、冠状动脉狭窄和缺血性新生血管等具有一定的疗效，是极具潜力的药物候选物。研究人员基于FPR2-WKYMVm复合物结构，综合利用氨基酸突变、配体结合和细胞信号转导等研究手段，并结合以往的多肽配体结构与活性相关性数据，在原子水平上阐明了FPR2与这种多肽激动剂的精细结合模式，指明了受体分子中对配体识别发挥关键作用的氨基酸。此外，通过比较FPR2与其它甲酰肽受体的氨基酸序列，并辅助功能实验，揭示了调控配体选择性的决定性因素。这些发现为靶向FPR2的药物设计提供了高精度的结构模板，将极大推动后续的药物优化改造和新型药物研发，以获得药效好、副作用低的药物分子。

为了进一步探究甲酰肽受体与其它类型配体的相互识别机制，研究人员基于FPR2的晶体结构，利用计算机分子对接模拟预测FPR1和FPR2与多种甲酰肽的结合模式。虽然两种甲酰肽受体的氨基酸序列相似性高达69%，但FPR2与甲酰肽类配体的结合能力远远低于FPR1，且对甲酰肽的长度及其C末端所带电荷具有较强的依赖性。分子对接模拟结果显示，两种甲酰肽受体分子中配体结合口袋的形状和电荷分布对受体与甲酰肽的结合产生决定性影响。在此基础上，运用氨基酸突变、配体结合和细胞信号转导等方法，进一步验证了受体中某些关键氨基酸在甲酰肽识别和受体活化过程中发挥的重要作用。研究人员还发现，虽然甲酰肽和非甲酰肽类配体WKYMVm与FPR2的

结合模式不同，但两种激动剂均主要通过与其配体结合口袋底部的氨基酸作用激活受体。这些发现揭示了FPR2对不同类型配体分子的特异性识别机制，以及不同甲酰肽受体对配体的选择性机制，并促进了对于甲酰肽受体细胞信号转导机制的深入理解，对于设计高选择性的新型药物具有重要的指导意义。

研究论文的第一作者是上海药物所研究生陈童和熊慕雅，该项研究的参与者还包括香港中文大学（深圳）教授叶德全、上海药物所研究生宗鑫、张慧、王沐和澳门大学研究生葛运军等。该项研究获得来自科技部、中科院和国家自然科学基金委员会的资助。

[论文链接](#)



甲酰肽受体FPR2的三维结构示意图。FPR2在炎症反应中发挥关键作用，与阿尔兹海默症、克罗恩病等疾病密切相关。图中，FPR2结构以银色飘带和黄色表面图表示，多肽配体WKYMVm以橙色棍状结构图表示，甲酰肽fMLF, fMLFK, fMLFII分别以品红色、红色和绿色球状图表示。

研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发